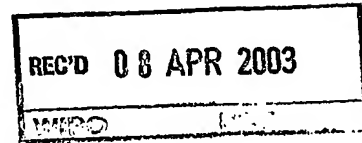


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 14 257.2

Anmeldetag: 28. März 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung
der Freisetzung von Ceramiden

IPC: A 61 K 7/48

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. September 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verwendung von kompatiblen Soluten
zur Inhibierung der Freisetzung von
Ceramiden**

Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden.

10

Der Zellstoffwechsel von humanen Keratinozyten wird durch UV-Licht-Exposition beeinflusst. So bewirkt z.B. die UVA-Bestrahlung und die Bildung von Singulett-Sauerstoff die Freisetzung eines sogenannten "second messenger" aus der Zellmembran. Dieser "second messenger" aktiviert den Transkriptionsfaktor AP-2. Der Transkriptionsfaktor AP-2 induziert die Expression pro-entzündlicher Gene.

15

Die beispielsweise durch die UV-induzierte Freisetzung von Ceramiden, die spezielle "second messenger" sind, bewirkte Stoffwechselkaskade führt zu einer verstärkten Synthese von pro-entzündlichen Proteinen und reaktiven Sauerstoffspezies, welche Hautzellen schädigen.

20

Es stellte sich somit die Aufgabe, die auf der verstärkten Freisetzung von Ceramiden beruhende Schädigung von Hautzellen zu bekämpfen.

25

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass kompatible Solute in vorteilhafter Weise zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden geeignet sind.

30

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden.

35

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass kompatible Solute die beispielsweise durch Radikale und UV-Licht, insbesondere UV-

A-Licht, induzierte Freisetzung von Ceramiden aus dem Membran-
gebundenen Sphingomyelin inhibieren.

5 Durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung wird die Expression von
Matrixmetalloproteinasen verhindert. Hierdurch kann wiederum der
verstärkte Abbau von Kollagenfasern der Haut vermieden werden.

10 Durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung wird zudem die verstärkte
Expression pro-entzündlicher Proteine, insbesondere die verstärkte
Expression von Genen wie z.B. ICAM-1, verhindert.

15 Kompatible Solute inhibieren die obengenannte beispielsweise durch UV-
Licht ausgelöste Stoffwechselkaskade bereits in den ersten Reaktions-
schritten und verhindern so eine Schädigung der Hautzellen.

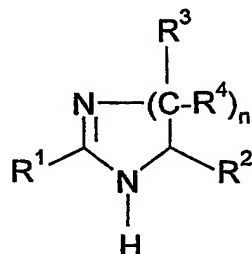
20 Kompatible Solute hemmen die UV-induzierte Freisetzung von Ceramiden
aus dem Sphingomyelin und dadurch auch die nachfolgenden
Reaktionsschritte der auf der Freisetzung der Ceramide beruhenden
Stoffwechselkaskade.

25 Erfindungsgemäss sind kompatible Solute vorteilhaft zum Schutz der
Kollagenfasern der Haut geeignet.

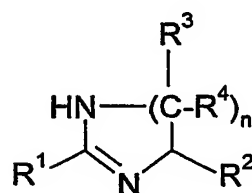
30 Erfindungsgemäss sind kompatible Solute zudem vorteilhaft zum Schutz
gegen die Bildung pro-entzündlicher Substanzen und daraus
resultierender reaktiver Sauerstoffspezies geeignet.

35 Die erfindungsgemässe Verwendung von kompatiblen Soluten ist
vorzugsweise bei Personen mit Photodermatosen geeignet, insbesondere
bei Personen mit Photodermatosen ausgewählt aus polymorpher
Lichtdermatose, Lupus erythematodes und Licht Urticaria.

Bevorzugte kompatible Solute sind ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R^1 H oder Alkyl,

R^2 H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- R^5 ,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen oder synthetisch hergestellt werden können. Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, dass sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

Die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R^1 H oder CH_3 , R^2 H oder $COOH$, R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

Die im Rest R^5 der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab. Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z.B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ -Aminobutyrat, $N\epsilon$ -Acetyllysin, $N\delta$ -Acetylornithin, $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt. Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin, γ -Aminobutyrat, $N\epsilon$ -Acetyllysin, $N\delta$ -Acetylornithin, $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat.

Die im Rest R^5 der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die in den Resten R^1 , R^2 und R^5 der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH_3 , die Ethylgruppe C_2H_5 , die Propylgruppen $CH_2CH_2CH_3$ und $CH(CH_3)_2$ sowie die Butylgruppen $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $H_3CCHCH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ und $C(CH_3)_3$. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 560). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

Die Verwendung von Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib für kosmetische und auch pharmazeutische Zwecke ist bereits bekannt.

Beispielsweise wird in der WO 94/15923 beschrieben, dass (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung oder eines Arzneimittels, beispielsweise zur Behandlung von Hautkrankheiten, verwendet werden können.

Desweiteren wird in der DE 43 42 560 die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben. Diese Produkte eignen sich z.B. zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut.

5

In der DE 199 33 466 wird desweiteren beschrieben, dass Ectoin und Derivate wie Hydroxyectoin als Antioxidantien und Radikalfänger in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen eingesetzt werden können. Die Zubereitungen können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der durch oxidative Beanspruchung hervorgerufenen Hautalterung und von entzündlichen Reaktionen verwendet werden.

10

15

Weitere Anwendungen von Ectoin und Ectoinderivaten in kosmetischen Formulierungen werden z.B. in der WO 00/07558, WO 00/07559 und WO 00/07560 beschrieben, wie z.B. die Pflege und Prophylaxe einer trockenen und/oder schuppigen Haut, der Schutz der menschlichen Haut gegen Trockenheit und/oder hohe Salzkonzentrationen, der Schutz von Zellen, Proteinen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut, der Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut, die Stabilisierung der Hautbarriere sowie der Schutz und die Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen.

20

25

Es war bisher jedoch nicht bekannt, dass die Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten wie beispielsweise den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib vorteilhaft zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden geeignet sind.

30

35

Die erfindungsgemässe Verwendung der Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten findet vorzugsweise derart statt, dass die genannten Verbindungen in Form einer kosmetischen, dermatologischen oder Arzneimittelzubereitung, insbesondere in einer entsprechenden Formulierung, vorliegen.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der kompatiblen Solute, insbesondere den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der kosmetischen, dermatologischen oder Arzneimittelzubereitung, beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz ausserordentlich bevorzugt beträgt der Anteil der genannten Verbindungen in der Zubereitung von 0,1 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Die Zubereitungen können neben den kompatiblen Soluten auch weitere kosmetische, dermatologische oder pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Zubereitungen können ein oder mehrere Antioxidantien enthalten. In den Zubereitungen können alle gängigen Antioxidantien enthalten sein. Es gibt in diesem Zusammenhang viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die verwendet werden können, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan)

und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordohydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid), Metabisulfitsalze, Sulfitsalze oder Hydrogensulfitsalze.

Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004).

Eine weitere geeignete Antioxidantienmischung kann z.B. bestehen aus u.a. Emblicanin-A, Emblicanin-B, Punigluconin und Pendunculagin wie z.B. in der WO 00/48551 unter der Bezeichnung CAPROS[™] beschrieben (z.B. Emblica[™]).

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen.

Als Flavonoide werden die Glykoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavonolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefaßt [Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993]. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Weiterhin wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter dem Begriff Flavonoid auch Anthocyanidin (Cyanidin) verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

5 Die Flavonoide sind vorzugsweise ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Isoquercetin, Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxerutin), Trishydroxyethylisoquercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyluteolin (Troxeluteolin),
10 α -Glycosylrutin, Tilirosid sowie deren Sulfaten und Phosphaten. Unter den Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxerutin bevorzugt.

15 Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3 bevorzugt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, insbesondere wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und/oder
20 Coumaranone gesteigert werden soll, ist an eine oder an mehrere Hydroxygruppen dieser Verbindungen eine polare Gruppe gebunden, z.B. jeweils unabhängig voneinander eine Sulfat- oder Phosphatgruppe. Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder Erdalkalimetalle, wobei diese z.B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt sind.

Viele Flavonoide und Coumaranone kommen beispielsweise in der Natur vor. Wenn die Zubereitung derartige Verbindungen enthält, können diese
30 auch durch Extraktion entsprechender Pflanzen gewonnen werden und entweder aufgereinigt als Einzelsubstanz oder auch in Form des gegebenenfalls weiter aufbereiteten Extrakts in die Zubereitung eingebracht werden.

35

Der Anteil der einen oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und Coumaranonen in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung eine oder mehrere Antioxidantien ausgewählt aus den Substanzen Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, EDTA, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat, Tocopherol, Tocopherolacetat sowie aus den Metabisulfit-, Sulfit- oder Hydrogensulfitsalzen, die aus Alkalimetallsalzen wie Natrium- und Kaliumsalzen, basischen Metallsalzen und Ammoniumsalzen ausgewählt sind.

10

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung Antioxidantienmischungen wie z.B. EmblicaTM.

20

Der Anteil des einen oder der mehreren Antioxidantien in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

25

In den Zubereitungen können ein oder mehrere UV-Filter enthalten sein. Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

30

35

Benzylidenkampferderivate wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD),
- 5 - Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-
acrylamid (CAS-Nr. 113783-61-2, z.B. Mexoryl® SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat
(CAS-Nr. 52793-97-2, z.B. Mexoryl® SK) oder
- 10 - α -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (CAS-Nr. 56039-58-8, z.B.
Mexoryl® SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie

- 15 - 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B.
Eusolex® 9020) oder
- 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

Benzophenone wie

- 20 - 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz
(z.B. Uvinul® MS-40),

Methoxyzimtsäureester wie

- 25 - Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292) oder
- 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B.
Neo Heliopan® E 1000),

Salicylatderivate wie

- 30 - 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

4-Aminobenzoessäure und Derivate wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007)
- oder
- ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX),
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150) oder
- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoessäure hexylester (z.B. Uvinul® UVA Plus, Fa. BASF).

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 - 8 Gew.-%, in die Zubereitungen eingearbeitet.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 5 - 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (CAS-Nr. 154702-15-5, z.B. Uvasorb® HEB),
- α -(Trimethylsilyl)- ω -[trimethylsilyl]oxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy)-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n \approx 60) (CAS-Nr. 207 574-74-1, z.B. Parsol SLX),
- 10 - 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1, z.B. Tinosorb M),
- 15 - 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7, z.B. Neo Heliopan AP),
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 187 393-00-6, z.B. Tinosorb S) oder
- 20 - 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure) sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze.

5 Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 2 bis 8 Gew.-% je Einzelsubstanz in die Zubereitungen eingearbeitet.

30 Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer

35 Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-%, in die Zubereitungen eingearbeitet.

Werden verschiedene anorganische oder organische UV-Filter eingesetzt, so können diese in nahezu beliebigen Verhältnissen zueinander verwendet werden. Üblicherweise liegen die Verhältnisse der einzelnen Substanzen zueinander im Bereich 1:10 - 10:1, vorzugsweise im Bereich 1:5 - 5:1 und insbesondere bevorzugt im Bereich 1:2 - 2:1. Werden UV-A- neben UV-B- Filtern eingesetzt, so ist es für die meisten Anwendungen von Vorteil, wenn der Anteil an UV-B-Filtern überwiegt und das Verhältnis von UV-A- Filtern : UV-B-Filtern im Bereich 1:1 bis 1:10 liegt.

In den Zubereitungen werden als bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und ihre Trethanolaminsalze sowie gecoatetes Titandioxid verwendet.

Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

- Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.

- Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in Zubereitungen wie z.B. kosmetischen Formulierungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise der oben genannten Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.
- In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.
- Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltstoffe Formulierungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Formulierungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

Daher ist es bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind

hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Siliciumoxidhydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

Dabei sind die Kapseln in den Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

Die Zubereitung kann auch eine oder mehrere Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze enthalten. Bevorzugte Aminosäuren sind ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen bestehend aus Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin und Histidin.

Enthält die Zubereitung Aminosäuren, so beträgt der Anteil an den Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen in der Zubereitung vorzugsweise von 0,1 bis 10 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 8 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,2 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz ausserordentlich bevorzugt beträgt der Anteil an den Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen in der Zubereitung von 0,2 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Die Inhaltsstoffe können in der üblichen Weise in die Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Formulierungen für eine äusserliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Dabei ist es bevorzugt, wenn die Formulierung mindestens eine Öl- und mindestens eine Wasser-Phase enthält.

Als Anwendungsform der Formulierungen seien z.B. genannt: Lösungen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Suspensionen, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Sprays und Aerosole. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks. Der Formulierung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer, Filmbildner, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel.

Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die Emulsionen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), darstellen.

Die Formulierungen können auch als emulgatorfreie, disperse Zubereitungen, vorliegen. Sie können beispielsweise Hydrodispersionen oder Pickering-Emulsionen darstellen.

5 Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser
10 Stoffe enthalten.

Pasten, Salben, Gele und Cremes können die üblichen Trägerstoffe
15 enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

20 Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Sprays können die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

30 Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind z.B. Make-up wie z.B. Emulsions-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

35

Die Formulierung liegt in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

Die Formulierung kann Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik, Dermatologie oder Pharmazie gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglycol, Glycerin und Sorbit.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Creme oder als Milch vorliegt und Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser umfaßt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

5

10

Die Formulierung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglycol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel wie Kieselerde umfasst. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten ausserdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

15

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

20

Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

25

Die wie oben beschriebenen Zubereitungen werden auf die Haut aufgetragen.

30

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keinesfalls als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

35

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

5 Die Zubereitungen können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

10 Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach Methoden, die dem Fachmann wohl bekannt und in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standard-Werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart),
15 gewonnen oder hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Sie sind jedoch keinesfalls als limitierend zu betrachten.

20

25

30

35

Beispiele

Beispiel A - Schutzwirkung von RonaCare™ Ectoin

5 Normale menschliche Keratinocyten, die unbehandelt belassen wurden oder die 24h mit einer 2mM Lösung von RonaCare™ Ectoin behandelt worden sind, wurden einer UV-A-Strahlendosis von 30 J/cm² ausgesetzt (Wellenlänge der UV-A-Strahlung: 340-400 nm). Es wurde zuvor gezeigt, dass diese Dosis die oben beschriebene Kaskade induziert ohne die
10 Lebendzellzahl zu beeinflussen. Die Zellen wurden 1h nach der Bestrahlung geerntet. (= maximale UV-A-induzierte "second-messenger"-Bildung). Die Freisetzung der "second-messenger" wurde bestimmt.

15

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 1 dargestellt:

Probe	Anstieg der "second messenger" [ng]
nicht behandelt/nicht bestrahlt	6,01
nicht behandelt/bestrahlt	12,90
Ectoin-behandelt/bestrahlt	5,65

20

Tab. 1 Freisetzung von "second messgern" in UV-A-bestrahlter Haut.

25

Der Versuch zeigt, dass RonaCare™ Ectoin die UV-A-induzierte Freisetzung von "second-messengern" inhibiert. Die obengenannte Kaskade wird durch die Erniedrigung der Konzentration an "second messengern" unterbrochen. Hierdurch können schädliche Einflüsse und
30 Schädigungen von Hautzellen und Kollagenfasern aufgrund der Expression von Matrixmetalloproteinasen und pro-entzündlichen Genen vermieden werden.

35

Formulierungsbeispiele

Beispiel 1 - Sonnenschutzgel

5	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	A Sepigel 305	(1)	LAURETH-7, POLYACRYLAMIDE, C13-C14 ISOPARAFFIN	2,0
	Phenonip	(2)	PHENOXYETHANOL, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, PROPYLPARABEN, METHYLPARABEN	0,7
10	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	30,0
	B RonaCare™ Ectoin	(3)	ECTOIN	0,3
15	Glycerin (87 % reinst)	(3)	GLYCERIN	2,0
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	45,0
	C EUSOLEX® UV-Pearls™	(3)	AQUA (WATER), ETHYLHEXYL	20,0
20	OMC		METHOXYCINNAMATE, SILICA, PVP, CHLORPHENESIN, BHT	

Herstellung:

Zur Herstellung von Phase A wird Sepigel 305 innig mit Wasser und Konservierungsmittel gemischt. Phase B wird gelöst und in Phase A eingearbeitet. Die Eusolex® UV-Pearls™ OMC werden unter Rühren zugesetzt und der pH mit Citronensäure auf 5 eingestellt.

Bemerkungen:

Viskosität 14.000 mPas (Brookfield LV, Spindel 4, 12 Upm) bei 25°C.

Bezugsquellen:

- (1) Seppic
 (2) Nipa Laboratorien GmbH
 (3) Merck KGaA/Rona®

5

Beispiel 2 - Sonnenschutzlotion für empfindliche Haut

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	A EUSOLEX® T-S	(1)	TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, STEARIC ACID	10,0
	Arlacel P135	(2)	PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	2,0
	Cetiol A	(3)	HEXYL LAURATE	12,0
15	Arlamol S 7	(2)	CYCLOMETHICONE, PPG-15 STEARYL ETHER	6,0
	Pecosil PS-100	(4)	DIMETHICONE COPOLYOL PHOSPHATE	0,5
	B RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,3
20	Magnesiumsulfat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	Titriplex III	(1)	DISODIUM EDTA	0,05
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	44,75
25	C EUSOLEX® UV-Pearls™ OMC	(1)	AQUA (WATER), ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, SILICA, PVP, CHLORPHENESIN, BHT	20,0
30	D Phenonip	(5)	PHENOXYETHANOL, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, PROPYLPARABEN, METHYLPARABEN	0,7

35

Herstellung:

Phase A wird bis auf Eusolex® T-S zusammengegeben und auf 80 ° C erhitzt. Anschliessend wird Eusolex® T-S langsam eingerührt. Phase B wird auf 75 °C erhitzt und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Danach werden die Eusolex® UV-Pearls™ OMC bei 40° C zugegeben und anschliessend Phase D eingearbeitet. Schliesslich wird homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität 6.000 mPas (Brookfield LV, Spindel 4, 60 Upm) bei 25 °C.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Uniqema
- (3) Cognis GmbH
- (4) Phoenix Chemical
- (5) Nipa Laboratorien GmbH

Beispiel 3 - Sonnenschutzlotion (W/O); SPF 16,7 / UVA PF 8,0

<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A EUSOLEX® T-ECO	(1) TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, SIMETHICONE	4,0
EUSOLEX® OCR	(1) OCTOCRYLENE	7,0
Arlacel P135	(2) PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	2,5
Abil WE 09	(3) POLYGLYCERYL-4 ISOSTEARATE, CETYL DIMETHICONE COPOLYOL, HEXYL LAURATE	2,5
Crodafos CES	(4) CETEARYL ALCOHOL, CETEARYL PHOSPHATE	1,0
Ewalin 1751	(5) PETROLATUM	3,0
Cetiol 868	(6) ETHYLHEXYL STEARATE	4,0

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5	A Miglyol 812 N	(7)	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,0
	Dow Corning 345	(8)	CYCLOMETHICONE	3,0
	Dow Corning 200 (100cs)	(8)	DIMETHICONE	2,0
	Paracera W 80	(9)	CERESIN (MICROCRYSTALLINE WAX)	0,5
	Propyl-4-hydroxybenzoat	(1)	PROPYLPARABEN	0,05
10	B RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,1
	RonaCare™ Allantoin	(1)	ALLANTOIN	0,2
	1,2-Propandiol	(1)	PROPYLENE GLYCOL	3,0
	Natriumchlorid	(1)	SODIUM CHLORIDE	0,5
	Methyl-4-hydroxybenzoat	(1)	METHYLPARABEN	0,15
15	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	62,2
20	C Parfümöl Sun Care Perf.	(10)	PARFUM	0,3
	# D10316E PM			

Herstellung:

Phase A wird bis auf EUSOLEX® T-ECO zusammengeben und auf 80°C erhitzt. EUSOLEX® T-ECO wird langsam in die heiße Ölphase eingerührt. Danach wird Phase B auf 80°C erhitzt und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Bei 50-40°C wird sorgfältig homogenisiert, um eine optimale Dispergierung der Partikel von Eusolex® T-ECO zu ermöglichen. Danach wird bei 40°C Phase C zugegeben und unter Rühren abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität 11.800 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 10 Upm) bei 26 °C.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
 (2) Uniqema
 (3) Degussa-Goldschmidt AG
 (4) Croda GmbH
 (5) H. Erhard Wagner GmbH
 (6) Cognis GmbH
 (7) Sasol Germany GmbH
 (8) Dow Corning
 (9) Paramelt
 (10) Haarmann & Reimer GmbH

Beispiel 4 - Sonnenschutzlotion (O/W); SPF 14,9 / UVA PF 3,9

<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A EUSOLEX® T-2000	(1) TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, SIMETHICONE	5,0
EUSOLEX® 2292	(1) ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, BHT	5,0
Emulium delta	(2) GLYCERYL STEARATE, CETYL ALCOHOL, PEG-75 STEARATE, CETETH-20, STEARETH-20	3,3
Eumulgin L	(3) PPG-1-PEG-9 LAURYL GLYCOL ETHER	0,5
SF 1318	(4) DIISOSTEAROYL TRIMETHYLOLPROPANE SILOXY SILICATE	1,5
Crodamol AB	(5) C12-15 ALKYL BENZOATE	3,0
Crodamol DOA	(5) DIOCTYL ADIPATE	4,0
Dow Corning 200 (100cs)	(6) DIMETHICONE	2,0
B RonaCare™ Ectoin	(1) ECTOIN	0,1
RonaCare™ Allantoin	(1) ALLANTOIN	0,2
Pecosil PS-100	(7) DIMETHICONE COPOLYOL PHOSPHATE	2,5
1,3-Butandiol	(1) BUTYLENE GLYCOL	2,5
Wasser, demineralisiert	AQUA (WATER)	68,9

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
C	Salcare SC 96	(8)	PPG-1 TRIDECETH-6, POLYQUATERNIUM-37, PROPYLENE GLYCOL, DICAPRYLATE/DICAPRATE	0,47
5	D Paragon	(9)	PROPYLENE GLYCOL, DMDM HYDANTOIN, METHYLPARABEN	0,73
	Parfümöl SUNSAFE # L20013W	(10)	PARFUM	0,3

Herstellung:

Phase A wird bis auf EUSOLEX® T-2000 zusammengeben und auf 60°C erhitzt. EUSOLEX® T-2000 wird langsam in die geschmolzene Ölphase eingearbeitet. Phase B wird auf 60°C erhitzt, dann Phase C unter Rühren eindispersiert und anschliessend Phase A unter kräftigem Rühren in die Phase B/C eingerührt. Es wird unter Rühren abgekühlt und bei 40°C Phase D zugegeben. Anschliessend wird homogenisiert (1 Min. mit dem Zauberstab auf Stufe II) und unter Rühren auf 25°C abgekühlt.

Bemerkungen:

pH_{23°C} = 4,3

Viskosität 7.700 mPa s (Brookfield RVT, SP. C, 10 Upm) bei 23°C.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Gattefossé GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) GE Silicones Holland
- (5) Croda GmbH
- (6) Dow Corning
- (7) Phoenix Chemical

Bezugsquellen:

- (8) Allied Colloids GmbH
 (9) McIntyre Group, LTD.
 (10) Haarmann & Reimer GmbH

5

Beispiel 5 - Luxus Nachtcreme (W/O)

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	A Paraffin dünnflüssig	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	10,0
	Isolan PDI	(2)	DIISOSTEAROYL POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE	4,0
	Cutina HR	(3)	HYDROGENATED CASTOR OIL	0,4
15	Paracera M	(4)	MICROWAX	0,2
	Cetiol 868	(3)	ETHYLHEXYL STEARATE	12,0
	B RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
20	Konservierungsmittel			q.s.
	Magnesiumsulfat 1.05882	(1)	MAGNESIUM SULFATE	1,0
	Heptahydrat			
25	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,4

Herstellung:

Phase A und Phase B werden separat auf 80°C erwärmt. Phase B wird unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschliessend wird unter Rühren abgekühlt und homogenisiert.

30

Bemerkungen:

Viskosität (23°C): 32 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

35

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
 (2) Degussa-Goldschmidt AG
 (3) Cognis GmbH
 (4) Paramelt

5

Beispiel 6 - Wintergesichtscreme (W/O)

10

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A	Paraffin flüssig	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	5,0
	Isolan PDI	(2)	DIISOSTEAROYL POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE	4,0
15	Isopropylpalmitat	(3)	ISOPROPYL PALMITATE	8,0
	Bienenwachs gebleicht	(1)	CERA ALBA (BEESWAX)	1,0
	Cutina HR	(3)	HYDROGENATED CASTOR OIL	1,0
	Cetylpalmitat	(1)	CETYL PALMITATE	2,0
20	Cetiol SN	(3)	CETEARYL ISONONANOATE	7,0
B	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
25	Konservierungsmittel			q.s.
	Magnesiumsulfat			
	Heptahydrat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	1,0
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	67,0

30

Herstellung:

Phase A wird auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren gelöst und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschliessend wird homogenisiert und kaltgerührt.

35

Bemerkungen:

Viskosität (27°C) : 16 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 20 Upm,
Helipath)

5

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Degussa-Goldschmidt AG
- (3) Cognis GmbH

10

Beispiel 7 - Shampoo

15

<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
Texapon NSO	(2)	SODIUM LAURETH SULFATE	34,0
Tego Betain L 7	(3)	COCAMIDOPROPYL BETAINE	10,0
Natriumchlorid	(1)	SODIUM CHLORIDE	1,13
Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	2,0
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	51,87

20

Herstellung:

25

Phase A wird eingewogen und bis zur homogenen Lösung gerührt.

Bemerkungen:

pH (25°C) : 6,30

30

Viskosität (28°C) : 1700 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel B, 10 Upm,
Helipath)

35

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
 (2) Cognis GmbH
 (3) Degussa-Goldschmidt AG

5

Beispiel 8 - Luxus Körperpflege (O/W)

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	A Tego Care 215, Pellets	(1)	GLYCERYL STEARATE, CETEARETH-15	2,0
	Avocadoöl	(2)	PERSEA GRATISSIMA	3,0
	Miglyol 812 N	(3)	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	3,0
15	Abil 350	(1)	DIMETHICONE	0,5
	Lanette 18	(4)	STEARYL ALCOHOL	1,5
	Carbopol ETD 2050	(5)	CARBOMER	0,1
20	B Glycerin (87 % reinst)	(6)	GLYCERIN	3,0
	RonaCare™ Ectoin	(6)	ECTOIN	1,0
	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	85,9
25	C Natronlauge, 10 %ig	(6)	SODIUM HYDROXIDE	q.s.

Herstellung:

Phasen A und B werden getrennt auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

35

Bemerkungen:

pH-Wert (25°C) : 5,80

Viskosität (25°C) : 28000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm,
Helipath)

5

Bezugsquellen:

- (1) Degussa-Goldschmidt AG
- (2) Gustav Heess GmbH
- (3) Sasol Germany GmbH
- (4) Cognis GmbH
- (5) BF Goodrich
- (6) Merck KGaA/Rona®

10

15

Beispiel 9 - Schützende Babypflege (O/W)

	<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
20	A Paraffin dünnflüssig	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	5,0
	Emulsogen SRO	(2) RAPESEED OIL SORBITOL ESTERS	1,0
	Isopropylpalmitat	(3) ISOPROPYL PALMITATE	6,0
	Jojobaöl	(4) BUXUS CHINENSIS (JOJOBA OIL)	2,0
25	Miglyol 812 N	(5) CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,0
	Sojaöl	(4) GLYCINE SOJA (SOYBEAN OIL)	3,0
	Carbopol ETD 2001	(6) CARBOMER	0,5
30	B Hostapon CLG	(2) SODIUM LAUROYL GLUTAMATE	0,6
	Titriplex III	(1) DISODIUM EDTA	0,1
	Citronensäure Monohydrat	(1) CITRIC ACID	0,03
	Glycerin (87 % reinst)	(1) GLYCERIN	3,0
	Konservierungsmittel		q.s.
35	RonaCare™ Ectoin	(1) ECTOIN	1,0

<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
Wasser, demineralisiert	AQUA (WATER)	73,07

5	C	Natronlauge, 10 %ig	(1)	SODIUM HYDROXIDE	0,7
---	---	---------------------	-----	------------------	-----

Herstellung:

10 Phasen A und B werden jeweils gut verrührt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird mit Phase C neutralisiert und fertiggerührt.

Bemerkungen:

15 pH-Wert (25°C) : 6,00
 Viskosität (25°C) : 27000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- 20 (1) Merck KGaA/Rona®
 (2) Clariant GmbH
 (3) Cognis GmbH
 (4) Gustav Heess GmbH
 (5) Sasol Germany GmbH
 25 (6) BF Goodrich

Beispiel 10 - Sun Complete (O/W)

30		<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	A	EUSOLEX® 2292	(1)	ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, BHT	4,0
		EUSOLEX® 4360	(1)	BENZOPHENONE-3	1,0
35		Tego Care 215, Pellets	(2)	GLYCERYL STEARATE, CETEARETH-15	2,5
		Cetiol V	(3)	DECYL OLEATE	5,0

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	Isopropylpalmitat	(3)	ISOPROPYL PALMITATE	5,0
	Abil 350	(2)	DIMETHICONE	0,5
5	Lanette 18	(3)	STEARYL ALCOHOL	2,0
	Carbopol ETD 2050	(4)	CARBOMER	0,1
	B Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
10	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	75,9
	C Natronlauge, 10 %ig	(1)	SODIUM HYDROXIDE	q.s.

15

Herstellung:

Phasen A und B werden getrennt auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird mit Natronlauge neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

20

Bemerkungen:

pH-Wert (20°C) : 5,90

Viskosität (26°C) : 24000 mPa.s (Brookfiel RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

25

SPF (Diffey Methode): 8

Bezugsquellen:

30

(1) Merck KGaA/Rona®

(2) Degussa-Goldschmidt AG

(3) Cognis GmbH

(4) BF Goodrich

35

Beispiel 11 - Lip Gloss (W/O)

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5	A COLORONA® Imperial Red	(1)	MICA, CI 77891 (TITANIUM DIOXIDE), CI 73360 (D&C RED NO. 30)	5,0
	OXYNEX® K flüssig	(1)	PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,1
	Magnesiumstearat	(1)	MAGNESIUM STEARATE	1,5
10	Sisterna A 10E-C	(2)	SUCROSE TETRASTEARATE TRIACETATE	15,0
	Rizinusöl	(3)	RICINUS COMMUNIS (CASTOR OIL)	55,3
	Aerosil R 972	(4)	SILICA	1,0
	Rubis Covapate W 4765	(5)	RICINUS COMMUNIS (CASTOR OIL), CI 15850 (D&C RED NO. 7 CALCIUM LAKE)	0,2
15	Parfümöl Tendresse # 75418C	(6)	PARFUM	0,2
	B RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
20	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	5,0
	Magnesiumsulfat Heptahydrat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	15,0
25	Konservierungsmittel			q.s.

Herstellung:

Der Farbstoff wird in Rizinusöl eingerührt. Anschliessend werden die restlichen Zutaten eingearbeitet und auf 75-80°C erhitzt. Phase B wird gemischt und auf 75-80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität (24°C) : 350 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel D, 5 Upm, Helipath)

5

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Sisterna C. V.
- (3) Henry Lamotte GmbH
- (4) Degussa AG
- (5) Les Colorants Wackherr
- (6) Haarmann & Reimer GmbH

10

15

Beispiel 12 - Bodymilk (W/O)

20

25

30

35

<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A Paraffin flüssig	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	8,0
OXYNEX® K flüssig	(1) PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,05
Dragosan W/O	(2) SORBITAN ISOSTEARATE, HYDROGENATED CASTOR OIL, CERESIN, CERA ALBA, PARAFFINUM LIQUIDUM	1,5
Olivenöl raffiniert	(3) OLEA EUROPAEA	5,0
Isopropylpalmitat	(4) ISOPROPYL PALMITATE	5,0
Kokosöl raffiniert	(3) COCOS NUCIFERA	1,0
Dow Corning 200 Fluid (350 cs)	(5) DIMETHICONE	3,0
Vaseline	(6) PETROLATUM	1,0

5	B	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,25
		Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCÉRIN	5,5
		Magnesiumsulfat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
		Heptahydrat			
		RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
		Konservierungsmittel			q.s.

	C	Parfümöl		PARFUM	q.s.
--	----------	----------	--	--------	------

10

Herstellung:

Phase A und Phase B werden separat auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Homogenisieren in Phase A eintragen. Es wird unter Rühren auf 65°C abkühlen und nochmal homogenisiert. Bei 35°C wird mit Phase C parfümiert.

15

Bemerkungen:

Viskosität : 14.900 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 10 rpm, Helipath), 25°C.

20

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Dragoco Gerberding & Co. AG
- (3) Gustav Heess GmbH
- (4) Cognis GmbH
- (5) Dow Corning
- (6) Schümann Sabol

25

30

35

Beispiel 13 - Lip Fix

<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,5
Ethanol 96% reinst	(1)	ALCOHOL	70,0
Ethocel	(2)	ETHYLCELLULOSE	1,0
RonaCare™ CPC	(1)	CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE	0,15
Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	28,35

Herstellung:

Ethanol, Wasser und RonaCare™ CPC werden vorgelegt und unter Rühren der Verdicker eingestreut. Es wird bis zur klaren Lösung gerührt, RonaCare™ Ectoin zugegeben und unter Rühren gelöst.

Bemerkungen:

pH-Wert : 6,20 (23°C)

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Dow Chemical

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ceramid-Freisetzung durch Radikale oder UV-Licht induziert wird.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Expression von Matrixmetalloproteinasen verhindert wird.
- 15 4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein verstärkter Abbau von Kollagenfasern der Haut vermieden wird.
- 20 5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Expression pro-entzündlicher Proteine verhindert wird.
- 25 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das pro-entzündliche Protein das Gen ICAM-1 ist.
7. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies verhindert wird.
- 30 8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung bei Personen mit Photodermatosen stattfindet.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Photodermatosen ausgewählt sind aus polymorpher Lichtdermatose, Lupus erythematoses und der Licht Urticaria.

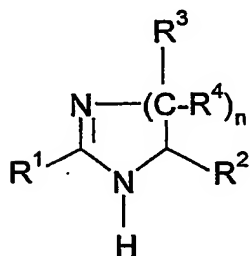
5

10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die kompatiblen Solute in Form einer kosmetischen, dermatologischen oder Arzneimittelzubereitung vorliegen.

10

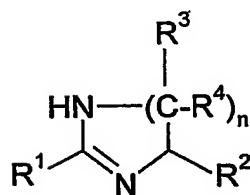
11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die kompatiblen Solute ausgewählt sind aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib

15



Ia

20



Ib,

25

30

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R^1 H oder Alkyl,

35

R^2 H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- R^5 ,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R^5 H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten.

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

13. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kompatiblen Solute in der Zubereitung von 0,001 bis 50 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung beträgt.

Zusammenfassung

Es wird die Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden beschrieben.

5

10

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.